

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de actitudes con los datos que figuran en presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

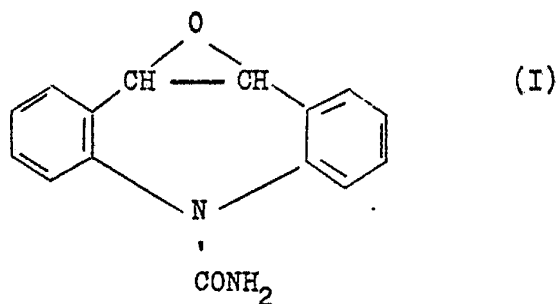
10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	470600	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	18 ABR. 1978	

PATENTE DE INVENCION

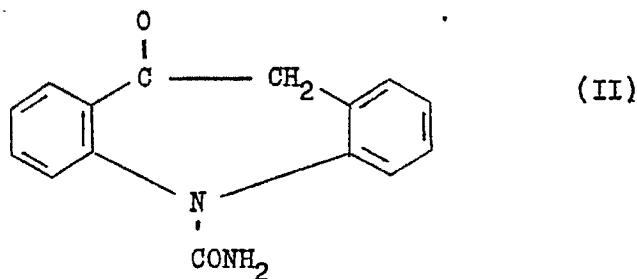
50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
4134/78	18 de abril de 1.978	Suiza.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 223/26	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA TRANSPOSICION DE 10,11-EPOXI-10,11-DIHIDRO-5H-DIBENZ/B,F/AZEPIN-5-CARBOXAMIDA		
71 SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY, AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Roland Heckendorn, Dr. Janos Zergenyi, Dr. Enrico Ménard.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ ACEBO.		

CADUCADO

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la transposición de 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida de fórmula



5 a 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida de fórmula



10 Por J. Amer. Chem. Soc. 90, 4193 (1968) se conoce la transposición catalizada por sales del litio de los epóxidos a los compuestos carbonilo. Así se transpone, por ejemplo, óxido ciclohexénico ó su derivado de 1-metilo ó 1,2-dimetilo mediante litio-bromuro en benceno en presencia de óxido de tri-n-butilfosfina bajo estrechamiento del anillo a aldehidos ó metilcetonas que se derivan del

ciclopentano. Allí se señala además que el óxido de 1-metil-ciclohexeno en benceno se transpone en presencia de perclorato de litio a 80° en un rendimiento del 80% a la 2-metil-ciclohexanona, mientras bajo condiciones iguales del óxido de 1,2-dimetil-ciclohexeno se obtiene la 2,2-dimetilciclohexanona en un rendimiento del 10%.

En la J. Amer. Chem. Soc. 93, 1963-1700 (1971) se describe además la transformación de óxido de ciclohepteno en presencia del litio-bromuro y triamida del ácido hexametilfosfórico en benceno a 80°, obteniéndose la cicloheptanona en un rendimiento del 26%. Al emplear perclorato de litio se obtiene la cicloheptanona en un rendimiento del 17%. Según J. Org. Chem. 34, 2355-58 (1969) se transpone el exo-biciclo[4,2,0]-octen-7-óxido bajo los efectos de ioduro de litio y bajo estrechamiento del anillo al biciclo[4,1,0]heptan-7-carboxaldehído.

Por Acta Chemica Scandinavica 18, 1551-1552, (1964) se conoce la isomerización de los epóxidos alifáticos mediante una mezcla de ioduro metílico y ioduro sódico en dimetilformamida mediante hervor al reflujo durante 4 horas en rendimiento cuantitativo a las correspondientes cetonas. En Chemical Communications 1968, 227-229 finalmente se describe la isomerización de epoxiciclohexano, disuelto en sulfóxido dimetílico, mediante ioduro sódico y ioduro n-propílico a ciclohexanona en un rendimiento

del 90%. La aplicación análoga de estas dos reacciones en el compuesto de fórmula I suministró, según el cromatograma de capa delgada utilizando placas de gel de silice y acetato de etilo como eluyente, en el primero
5 de los casos, un producto que solo contenía huellas de compuestos de fórmula II, mientras en el segundo de los casos no se podía demostrar ningún compuesto correspondiente. Se apreció además que la transposición anteriormente señalada como conocida del óxido de 1-metil-ciclohexeno en benceno en presencia del perclorato de litio
10 a la 2-metilciclohexanona bajo aplicación análoga en el compuesto de fórmula I dió un producto que, a base del cromatograma de capa delgada empleando placas de gel de silice y acetato de etilo como eluyente contenía solo
15 huellas del compuesto de fórmula II.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que la transposición de 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz
[b,f]azepin-5-carboxamida de fórmula I a 10-oxo-10,11-
dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida de fórmula II
20 se puede realizar mediante un bromuro o ioduro del litio, del magnesio ó del calcio sin que sea necesaria una adición de ioduro metílico o del ioduro n-propílico. Con preferencia se emplean aquí los ioduros de los metales mencionados. Las sales indicadas corresponden por lo tanto, a las fórmulas
25 LiBr , LiJ , MgBr_2 , MgJ_2 , CaBr_2 y CaJ_2 .

Estas se pueden emplear en forma seca ó como compuestos con agua en sí conocidos (hidratos) ó sustancias orgánicas. Como hidratos sean mencionados como ejemplo:

5 LiBr.H₂O, LiBr.2H₂O, LiBr.3H₂O, LiJ.H₂O, LiJ.2H₂O,
LiJ.3H₂O, MgBr₂.6H₂O, MgBr₂.10H₂O, MgJ₂.8H₂O, MgJ₂.10H₂O,
CaBr₂.6H₂O, CaJ₂.4H₂O, CaJ₂.6H₂O.

Bajo sustancias orgánicas en el sentido anterior se entienden:

10 Los alcoholes inferiores, ésto es, los alcoholes inferiores primarios, secundarios ó terciarios, tales como metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, isopropanol, ó trimetilcarbinol; los dialquiléteres inferiores tales como dietiléter, además, dioxano, las cetonas inferiores,
15 por ejemplo, acetona, los ésteres de ácido carboxílico, por ejemplo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isobutilo ó acetato de isoamilo, acetoacetato de etilo, malonato de dietilo, ortoformiato de etilo ó succinato de dietilo, además, los acetales,
20 tales como dimetilacetal de formaldehido ó dietilacetal de acetaldehido.

Como compuestos de las sales mencionadas con sustancias orgánicas se mencionan como ejemplo:

LiBr.metanol, LiBr.4etanol, LiBr.dioxano, LiBr.2 acetona,
25 LiJ.4 metanol, LiJ.4 etanol, LiJ.4 n-propanol,

LiJ₂.2 dioxano, MgBr₂.6 etanol, MgBr₂.4 isopropanol,
 MgBr₂.4 trimetilcarbinol, MgBr₂.2 dietiléter,
 MgBr₂.2 ortoformiato de etilo, MgBr₂. acetoacetato de etilo.
 dietiléter, MgBr₂. malonato de dietilo.dietiléter,
 5 MgBr₂. succinato de dietilo, MgBr₂.2 dioxano,
 MgBr₂.2 dimetilacetal de formaldehido,
 MgJ₂.6 metanol, MgJ₂.6 isopropanol,
 MgJ₂.2 dietiléter, MgJ₂.6 formiato de etilo,
 MgJ₂.6 acetato de metilo, MgJ₂.6 acetato de etilo,
 10 MgJ₂.acetato de isobutilo, MgJ₂.acetato de isoamilo,
 MgJ₂.dioxano, MgJ₂.dietilacetal de acetaldehido,
 CaBr₂.4 metanol, CaBr₂.4 etanol, CaBr₂.3-n-propanol,
 CaBr₂.3 n-butanol, CaBr₂.2 acetona, CaBr₂.2 dioxano,
 CaBr₂.dietiléter, CaJ₂.6 metanol, CaJ₂.3 acetona,
 15 CaJ₂.2 dioxano, CaJ₂. 2 dietiléter.

Como sales y sus hidratos ó compuestos con
 sustancias orgánicas, especialmente adecuados para el
 procedimiento de la presente invención sean mencionados:
 LiBr, LiJ₂.2H₂O, MgJ₂.dietileterato, CaJ₂.4H₂O.

20 La transposición según la presente invención
 se efectua en un disolvente, por ejemplo, en un hidrocar-
 buro, en caso dado sustituido por halógeno, de carácter
 alifático ó aromático, tal como en un halogeno-alcano
 inferior, tal como cloro-alcano inferior, por ejemplo,
 25 cloruro metilénico, tetraclorocarbono, cloruro etilénico ó

difluorclorometano, preferentemente, sin embargo, en cloro-
formo. Como disolventes de carácter aromático sean men-
cionados, por ejemplo, el benceno ó clorobenceno. Pudiera
ser ventajoso elevar la solubilidad de las sales men-
5 cionadas en los disolventes empleados en cada caso median-
te adición de un ulterior disolvente. Como tales entran
preferentemente en consideración aquellos de carácter
polar, tales como tetrahidrofurano ó dioxano, ó un deri-
vado de una amida de ácido fosfórico, por ejemplo, hexa-
10 metilfosforotriamida. La cantidad del disolvente polar
agregado varia en dependencia de aquella de sal empleada,
pudiendose utilizar hasta 1 mol de ulterior disolvente
por mol de sal empleada.

Por elaboración de la mezcla de reacción en
15 la forma usual se obtiene el producto de transposición
en buen rendimiento y excelente pureza.

La temperatura de reacción se encuentra en un
márgen de 20-120°, preferentemente 40-80°. Los compuestos
de fórmulas I y II son conocidos.

20 Las sustancias o bien los compuestos de las
sales mencionadas con sustancias orgánicas, a emplear
en el procedimiento de la presente invención, son conocidas
ó, en caso de ser nuevas, se pueden obtener según métodos
en sí conocidos. Aquí se puede obtener, por ejemplo, una
25 sal de magnesio del dialquilo inferior-eterato, por ejemplo,

el dietileterato del ioduro de magnesio, a emplear en el procedimiento de la presente invención, por reacción de virutas de magnesio en un dialquiléter inferior, por ejemplo, dietiléter, con iodo.

5 Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO 1.-

10 A una suspensión de 5,0 g de 10,11-dihidro-10,11-epoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida en 50 cc de cloroformo se agregan 5,0 g de dihidrato de ioduro de litio. La suspensión se calienta a temperaturas de reflujo y se agita durante 30 minutos a esta temperatura. A continuación se enfria la solución a temperatura ambiente, se lava con 50 cc de agua y después con 20 cc de agua. La solución clorofórmica se evapora hasta sequedad y el residuo se recristaliza en metanol. Después de secar se obtienen 4,1 g (82% de la teoría) de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida del p.f. 214°.

15 EJEMPLO 2.-

20 A una suspensión de 5,0 g de 10,11-dihidro-10,11-epoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida en 50 cc de cloroformo se agregan 6,2 g de dietileterato de ioduro de magnesio. La suspensión se calienta a temperatura de reflujo y se agita durante 30 minutos a esta temperatura.

Después se enfria la solución a temperatura ambiente, se lava con 50 cc de agua y después con 20 cc de agua. La solución clorofórmica se evapora hasta sequedad y el residuo se recristaliza en metanol. Después de secar se obtienen 4,0 g (80% de la teoría) de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida del p.f. 214°.

El dietileterato del ioduro de magnesio empleado como producto de partida se obtiene como sigue:

En 40 cc de dietiléter absoluto se mezclan en porciones 1,5 g de virutas de magnesio, bajo agitación, con 4,0 g de iodo. La mezcla se sigue agitando bajo reflujo durante 60 minutos, después se separa por filtración del magnesio sin usar y se concentra, obteniéndose el producto de partida como aceite viscoso ligeramente teñido.

EJEMPLO 3.-

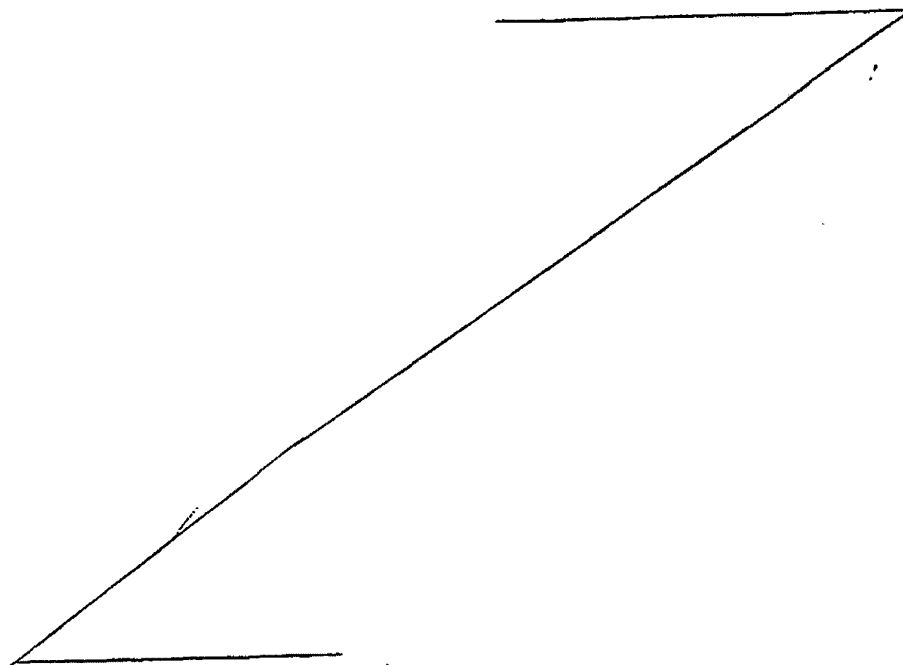
A una suspensión de 2,3 g de 10,11-dihidro-10,11-epoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida en 20 cc de clorobenceno se agregan 1,8 g de triamida del ácido hexametilfosfórico y 1,7 g de bromuro de litio. La suspensión se calienta a 70° y se agita durante 30 minutos a esta temperatura. Después se enfria la solución a temperatura ambiente, se reparte entre 50 cc de agua y 50 cc de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se evapora hasta sequedad y el residuo se recristaliza en metanol. Después de secar se obtiene 1,5 g (65% de la

teoría) de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida del p.f. 214^o.

EJEMPLO 4.-

5 A una suspensión de 10,0 g de 10,11-dihidro-
10,11-epoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida en 25 cc
de cloroformo se introducen 5,0 g de tetrahidrato de
ioduro de calcio. La suspensión se calienta a temperaturas
de reflujo y se agita durante 60 minutos a esta tempera-
tura. Después se enfría la solución a 0^o, se agita con
10 25cc de agua y se separa por succión del precipitado ob-
tenido. Después de secar se obtienen 7,8 g (78% de la
teoría) de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-
5-carboxamida del p.f. 214^o.

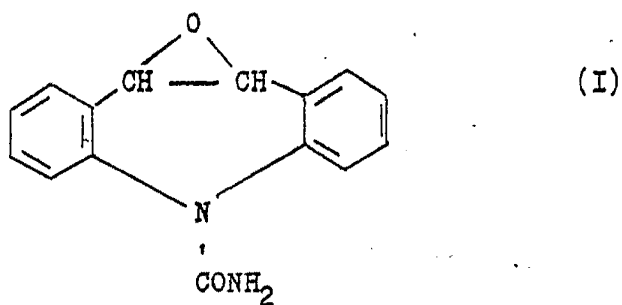
15 Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarlo en la práctica
debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle
en cuanto no alteren su principio fundamental.



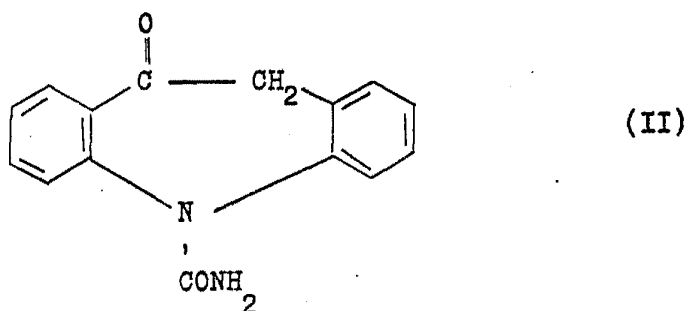
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la transposición de 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida de fórmula

5



a la 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida de fórmula



10

caracterizado porque la transposición se efectúa mediante un bromuro ó ioduro del litio, del magnesio ó del calcio, y el producto de transposición se aísla en forma pura.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean las sales en forma seca ó

en forma de sus compuestos con agua (hidratos) ó sustancias orgánicas.

5 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque como sal se emplea un ioduro.

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la transposición se efectua en un disolvente.

10 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como disolvente se emplea un hidrocarburo de carácter alifático ó aromático, en caso dado sustituido por halógeno.

15 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4-5, caracterizado porque la solubilidad de las sales se eleva mediante la adición de un ulterior disolvente.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque como ulterior disolvente se emplea unode carácter polar.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque la transposición se efectúa en un margen de temperaturas de 20-120°, preferentemente de 40-80°.

5 9.- Procedimiento para la transposición de 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, tal y como queda sustancialmente descrita en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 ABR. 1978

CIBA-GEIGY, A.C.
J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO
p. p. Firmado: Alejandro Calle López